

Individualisierte Statintherapie durch SLCO1B1-Genotypisierung

1 Allgemeines

Statine (in Deutschland zugelassen: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin) sind häufig eingesetzte Arzneimittel in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Während einer Statintherapie können **Myopathien auftreten, die von Muskelschmerzen mit und ohne Anstieg der Creatinkinase (CK) bis zu Rhabdomyolysen mit Nierenversagen** reichen.

Die Ursache dieser Nebenwirkungen ist nicht eindeutig geklärt. Die Myopathien entstehen jedoch bei erhöhten Wirkspiegeln der Statine, deren Resorption und Elimination durch eine Reihe genetischer Variationen der hierfür verantwortlichen Transportproteine beeinflusst wird.

Nach einer „genomweiten“ Assoziationsstudie (1) spielt die *genetische Variante eines Organo-Anion-Transporters, nämlich des OATP1B1* (syn. Solute Carrier Organic Anion Transporter 1B1), für die statininduzierte Myopathie eine wesentliche Rolle. Dieser Transporter wird durch das SLCO1B1-Gen (Chromosom 12) kodiert und auf der sinusoidalen Membran von Hepatozyten exprimiert; er ist an der Aufnahme von Statinen und anderen Substanzen in die Hepatozyten beteiligt. *Ein Single Nucleotide Polymorphismus des SLCO1B1-Gens in der Position 521 (T521C, rs4149056, OMIM-Nr. 604843 (2)) führt im Transporter an der Position 174 zu einem Aminosäureaustausch von Valin gegen Alanin (V174A-Polymorphismus).* Dieses bewirkt eine verminderte Aktivität des OATP1B1 und eine erhöhte Statinkonzentration im Plasma. In dieser Studie konnte man an 12000 Teilnehmern, die 80 mg Simvastatin täglich erhielten, feststellen, dass im Vergleich zum Genotyp T521T die **Myopathierate bei Heterozygoten mit T521C 4,5fach und bei Homozygoten mit C521C um 16,9fach erhöht** war. Auch nach Verabreichung anderer Statinpräparate können bei diesen Genotypen, wenn auch weniger ausgeprägt, häufiger Myopathien auftreten (1).

Patienten mit Verdacht auf eine Muskelstörung unter Statintherapie sollten daher auf einen T521C-Polymorphismus im SLCO1B1-Gen untersucht werden. In Abwägung von Nutzen und Risiko bei Nachweis eines C-Allels kann man eine Dosisreduktion des eingesetzten Statins bzw. einen Präparatwechsel empfehlen.

Ein *genetisches Screening vor einer Statintherapie* wird nach dem Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (3) *lediglich für Simvastatin* angeraten; für andere Präparate existieren noch keine umfassenden Daten. Gegen ein genetisches Screening vor jeglicher Statintherapie spricht, dass die Frequenz des C-Allels im SLCO1B1-Gen (rs4149056) bei Kaukasiern mit etwa 15% relativ häufig ist; möglicherweise würde man zu vielen Patienten eine geeignete Statintherapie vorenthalten (4).

2 Indikationen zur Genotypisierung

- Vor Beginn einer Therapie mit Simvastatin. Ein C-Allel weist auf erhöhtes Myopathierisiko hin. Empfehlung: Geringe Simvastatindosis (z. B. 20 mg täglich) sowie engmaschiges CK-Monitoring oder alternatives Statin.
- Myalgien bzw. Muskelschwäche mit und ohne Erhöhung der Creatinkinase unter Statintherapie
- Isolierte Erhöhung der Creatinkinase unter Statintherapie
- Statintherapie und gleichzeitige Gabe von Medikamenten, die das Myopathierisiko erhöhen (Steroide, Makrolide, Fibrate u. a.)
- Rhabdomyolyse und/oder Nierenversagen unter Statintherapie

Anmerkung: In das CK-Monitoring bei einer Statintherapie kann zusätzlich das kardiale Troponin T einbezogen werden; dieses ist bei Rhabdomyolysen erhöht.

Individualisierte Statintherapie durch SLCO1B1-Genotypisierung

3 Untersuchungsmaterial

2 ml EDTA-Blut

Da die Untersuchung dem Gendiagnostikgesetz unterliegt, ist eine **gründliche Information und Einwilligungserklärung** des Patienten erforderlich. Ein entsprechendes Formular ist auf unserer Website (www.mvz-labor-lb.de) verfügbar.

4 Abrechnung

Die Abrechnung der SLCO1B1-Genotypisierung erfolgt als IGeL nach der GOÄ und beträgt 113,96 EUR.

5 Literatur

- 1 The Search Collaborative Group: SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genome-wide Study. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 789-799. www.Nejm.org
- 2 <http://omim.org/entry/604843>
- 3 Wilke, R. A., u. a.: The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy. www.nature.com/cpt
- 4 Kojda, G.: Neues zu muskulären Störungen durch Statine. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009; 3: 162-176. [http://www.Uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm Pharmazie/](http://www.Uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/)

Stand: Februar 2014

Autoren: D. Sandow, S. Hofäcker